

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

**БАБЛЯК СЕРГІЙ ДМИТРОВИЧ**

УДК 616.12-008.331.1:615.015.46]+616.124.3-003.96)-038-053.9-08

**РЕЗИСТЕНТНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ  
У ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ  
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ**

14.01.11 – кардіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Львів – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Скибчик Василь Антонович,**  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України,  
кафедра сімейної медицини факультету  
післядипломної освіти, професор кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Рішко Микола Васильович,**  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
МОН України, кафедра госпітальної терапії,  
завідувач кафедри

доктор медичних наук, старший науковий співробітник  
**Рудик Юрій Степанович,**  
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої  
НАМН України», відділ фармакології  
і фармакогенетики неінфекційних захворювань,  
завідувач відділу

Захист дисертації відбудеться 29 травня 2017 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий 28 квітня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найбільш розповсюджених хвороб і спостерігається у близько 25 % дорослого населення світу. За прогнозами, у 2025 році її поширеність зросте до 1,5 млрд. хворих (Kearney P.M., 2005; Bueno D.N., 2017). Існує лінійна залежність між рівнем артеріального тиску (АТ) і величиною серцево-судинного ризику (Turnbull F., 2008; Edo R. 2016). Навіть помірне зниження АТ супроводжується достовірним зменшенням серцево-судинної захворюваності та смертності незалежно від початкового рівня цього показника (Мищенко Л.А., 2012; Коваленко В.М., 2015; Cho J., 2017). Незважаючи на адекватну фармакотерапію (ФТ), цільовий рівень АТ не досягається в значній частини пацієнтів, особливо при так званій резистентній АГ (РАГ) (Селюк М.Н., 2010; Кузьміна Н.В., 2014; Vaclavik J., 2014).

За різними даними, частота РАГ у світі коливається від 5 до 18% пацієнтів з АГ (Сіренко Ю.М., 2011; Schmieder R.E., 2012; Hering D., 2017). В Україні понад 5 890 тис. осіб пенсійного віку з АГ, тобто щонайменше 300 000 з них страждають на РАГ (Рудик Ю.С., 2009; Коваленко В.М., 2015). У таких пацієнтів АТ не контролюється на фоні приймання 3-х антигіпертензивних засобів (АГЗ), або контролюється, але вимагає приймання 4-х і більше АГЗ (за високого комплайнсу пацієнтів до ФТ та адекватному її режимі) (Calhoun D.A., 2008; Makris A., 2011; Dumitrescu L., 2017).

Багато питань епідеміології, додаткових факторів ризику (ФР) та діагностики цієї патології залишаються нез'ясованими (Muxfeldt E.S., 2009; Papademetriou V. 2011; Guo F., 2012). Актуальними завданнями сучасної кардіології є визначення зв'язку РАГ з іншими ФР, супутньою серцевою та несерцевою патологією. Недостатньо досліджений вплив РАГ на ризик фатальних коронарних ускладнень у літніх пацієнтів (віком понад 60 років) (Жарінов О.Й., 2012; Свінціцький І.А., 2013). Серйозні труднощі у процесі ФТ зумовлені патологічними процесами серцевого ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), які значно ускладнюють перебіг хвороби (Cuspidi C., 2010; Mancía G., 2013). До цього часу не розроблені діагностичні шкали для виявлення РАГ, не застосовуються в клінічній практиці моделі визначення ризику фатального гострого інфаркту міокарда (Gupta A.K., 2011; Fujiyoshi A., 2012).

За неможливості досягнення цільового рівня АТ спостерігається прискорений розвиток уражень органів-мішеней, що обумовлює високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (Рішко М.В., 2016; Hanus K.M., 2017). Вимагають удосконалення диференційовані підходи до корекції АТ з використанням 4-компонентної комбінованої антигіпертензивної терапії (Коваль С.Н., 2012; Кузьміна Н.В., 2012; Ognă V.F., 2015). Комплексне вивчення впливу лікування на динаміку гемодинамічних, лабораторних та ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників з аналізом побічних ефектів, частоти госпіталізацій та ускладнень дозволить суттєво знизити ризик ускладненого перебігу цієї патології, покращити віддалений прогноз (Sarafidis P.A., 2008; Милославська Ю.О., 2012; Cai A., 2017).

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості механізмів розвитку та клінічного перебігу гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця у залежності від факторів ризику (№ державної реєстрації 0110U000124).

**Мета дослідження.** Оптимізувати діагностику та лікування хворих з РАГ похилого та старечого віку на основі вивчення факторів ризику, особливостей ремоделювання лівого шлуночка, добового моніторування артеріального тиску та динаміки лабораторних показників.

### **Завдання дослідження:**

1. Виявити соціально-демографічні та клінічні прояви РАГ у пацієнтів похилого та старечого віку.
2. Визначити ступінь ризику фатального інфаркту міокарда (ІМ) в пацієнтів похилого віку з РАГ (згідно шкал PROCAM та INTERHEART).
3. З'ясувати особливості ремоделювання ЛШ у пацієнтів з РАГ похилого та старечого віку залежно від гендерної приналежності.
4. Розробити оптимальні схеми медикаментозного лікування пацієнтів похилого та старечого віку з РАГ із врахуванням динаміки добового моніторування АТ (ДМАТ), біохімічних (ліпідного обміну, креатиніну, калію, глюкози крові) та гемокоагуляційних показників (протромбінового індексу, гематокриту).
5. Визначити безпечність різних схем антигіпертензивного лікування з урахуванням побічних ефектів лікарських засобів (ЛЗ), частоти госпіталізацій та ускладнень.

**Об'єкт дослідження.** РАГ у пацієнтів похилого та старечого віку (60-89 років).

**Предмет дослідження.** Ефективність надання медичної допомоги пацієнтам із РАГ, соціально-демографічні та клінічні чинники, стратифікація ризику виникнення фатального ІМ за міжнародними шкалами, вплив додаткової антигіпертензивної ФТ на клінічно-лабораторні та ЕхоКГ-показники, побічні ефекти ЛЗ, залежність частоти ускладнень від обраних схем ФТ.

**Методи дослідження.** Системний підхід та аналіз; соціологічні (анкетування з аналізом соціально-демографічних показників, способу життя, ФР, супутніх серцевих і несерцевих захворювань); шкали PROCAM та INTERHEART; клінічні (анамнез захворювання, показники АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), індекс маси тіла (ІМТ)); лабораторні (ліпідний спектр крові, глюкоза, калій, креатинін, протромбіновий індекс, гематокрит); інструментальні (електрокардіограма (ЕКГ), ЕхоКГ, ДМАТ); статистичні.

Наукова та клінічна база досліджень: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львівська обласна клінічна лікарня.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше визначено демографічні відмінності між пацієнтами з РАГ та контрольованою артеріальною гіпертензією (КАГ) і з'ясовано різницю між основними гемодинамічними та антропометричними показниками у пацієнтів обох груп.

Встановлено гендерні відмінності при визначенні ризику виникнення фатального ІМ у пацієнтів похилого віку (60-74 роки) з РАГ і КАГ за допомогою 2-х міжнародних шкал – PROCAM та INTERHEART.

Виявлено відмінності щодо поширеності різних геометричних варіантів ремоделювання ЛШ (ВР ЛШ) залежно від статі та ефективності контролю АТ. Встановлено, що у пацієнтів з РАГ домінує патологічне ремоделювання ЛШ, в основному з переважанням концентричної гіпертрофії (КГ). Виявлено кореляції між ВР ЛШ та окремими ФР (ожиріння, дисліпідемія, стресові психосоціальні фактори, низька фізична активність (НФА)) і конкретизовано гемодинамічні, біохімічні та ЕхоКГ-відмінності в пацієнтів з РАГ залежно від наявності різних геометричних ВР ЛШ.

Отримано нові дані стосовно порівняльної ефективності 3-х різних схем 4-компонентної антигіпертензивної ФТ тривалістю 6 місяців у пацієнтів похилого та старечого віку з РАГ. Встановлено, що досягнення цільового рівня АТ (нижче 140/90 мм рт. ст.) було переважно успішним (при використанні урапідилу в якості 4-го АГЗ – у 92,6% пацієнтів, спіронолактону – 89,3%, карведілолу – 80,0%).

Визначено частоту побічних ефектів АГЗ (у 16,0% пацієнтів із групи карведілолу, 7,4% - із групи урапідилу та 21,4% - із групи спіронолактону) і діапазон використаних доз (середні добові дози карведілолу становили 29,5 мг, урапідилу – 103,3 мг, спіронолактону – 49,1 мг).

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі отриманих даних розроблено рекомендації щодо діагностики РАГ із врахуванням ФР та супутньої патології. Запропоновано науковий підхід для передбачення ризику фатального ІМ в пацієнтів похилого віку з АТ за шкалами PROCAM та INTERHEART.

Обґрунтовано доцільність визначення за допомогою ЕхоКГ-дослідження індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) та ВР ЛШ з метою верифікації важкості РАГ та підбору ефективної ФТ. Визначено взаємозв'язки між ВР ЛШ і окремими ФР у пацієнтів похилого та старечого віку.

Запропоновано ефективний спосіб лікування пацієнтів похилого та старечого віку з РАГ: застосування ЛЗ урапідилу (60-180 мг/добу) в 2 приймання в якості доповнення до базової 3-компонентної ФТ на тривалий період. Обрана стратегія лікування сприяє досягненню цільових рівнів АТ у переважній більшості пацієнтів (92,6%), що супроводжується зменшенням вираженості патологічного ремоделювання ЛШ.

Альтернативними лікувальними підходами є також використання ЛЗ бета-адреноблокатора (БАБ) з альфа-блокуючою дією карведілолу (6,25-50 мг/добу) в 2 приймання або антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактону (25-75 мг/добу) в 1-2 приймання в якості доповнення до базової 3-компонентної ФТ на тривалий період, що сприяє досягненню цільових рівнів АТ у 80,0% та 89,3%, відповідно.

Отримані результати впроваджені в практику судинного хірургічного та 1-го хірургічного відділень ЛОКЛ, кардіологічного відділення ЛКМКЛШМД, кардіологічного відділення Тернопільської комунальної міської лікарні № 2, кардіологічного відділення Луцької міської клінічної лікарні, кардіологічного

відділення Волинської обласної клінічної лікарні та в навчальний процес кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет», відділу фармакології і фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Мета і завдання дисертаційної роботи сформульовані спільно з науковим керівником. Автор самостійно обрав методики дослідження, проаналізував закордонні та вітчизняні літературні джерела. Самостійно провів клінічні обстеження та комплексне лікування хворих на РАГ і КАГ з урахуванням супутньої патології та додаткових ФР, вивчив динаміку гемодинамічних, лабораторних та ЕхоКГ-показників у процесі терапії.

Дисертант самостійно здійснив статистичну обробку та інтерпретацію отриманих результатів, провів аналіз та узагальнення, сформулював висновки, практичні рекомендації, підготував матеріали до публікації, оформив дисертацію та автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована 8 червня 2016 р. на засіданні кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Основні положення дисертаційної роботи представлені на XIII (вересень 2012 р.), XV (вересень 2014 р.), XVI (вересень 2015 р.) та XVII (вересень 2016 р.) Національних конгресах кардіологів, 74-му Міжнародному медичному конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (квітень 2012 р.), V Міжнародному Конгресі «Профілактика. Антиейджинг. Україна» (травень 2016 р.), презентаціях «Лікування хронічної серцевої недостатності в умовах реальної клінічної практики» (липень 2014 р.), «Діагностика і лікування резистентної артеріальної гіпертензії: проблеми, досвід і перспективи» (жовтень 2014 р.), «Артеріальна гіпертензія як ключовий фактор ризику в глобальному світі: шлях від суб'єктивних акцентів до системних підходів» (листопад 2014 року).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць: 19 статей, з яких 11 у фахових виданнях України, 7 - в інших періодичних виданнях України (2 з них включені до міжнародних наукометричних баз), 1 – в закордонному періодичному виданні, та 7 тез у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація виконана на 202 сторінках друкованого тексту, з яких 165 сторінок займає основний текст, і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (190 джерел, серед яких 78 – кирилицею, 112 – латиницею) і додатків. Текст ілюстрований 35 таблицями та 56 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення мети роботи та вирішення завдань було обстежено 808 пацієнтів похилого та старечого віку (60-89 рр.) з АГ (316 чоловіків та 492 жінки), які зверталися до кардіологів Львівської

ОКЛ із скаргами на високий АТ з різноманітними клінічними проявами упродовж 2010 – 2016 рр.

Після виключення з дослідження хворих, які приймали лише один АГЗ, хворих із діагностованими симптоматичними АГ (реноваскулярні захворювання, феохромоцитома, альдостеронізм, синдром нічного апное), хворих із низьким комплайнсом до ФТ, декомпенсованими захворюваннями печінки, онкологічною та психічною патологією проводили II-ий етап дослідження, який включав ретельний збір анамнезу та анкетування пацієнтів. Анкета розроблена для оцінки соціально-демографічних особливостей, способу життя, виявлення основних ФР ССЗ. Усім хворим проводили вимірювання АТ та ЧСС, здійснювали первинні базові обстеження, визначали серцево-судинний ризик. Більшості пацієнтам після ФТ проводили її корекцію.

Залежно від результатів, отриманих впродовж 2-місячної комбінованої антигіпертензивної ФТ (2-3 АГЗ), усі пацієнти були розподілені на 2 групи: хворі з РАГ (n=80) і КАГ (n=490). Критеріями РАГ вважали недосягнення цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.) після приймання 3-х АГЗ різних класів (один з яких діуретик) в оптимальних дозах (Мансіа G., 2013). Виявленням КАГ слугувало досягнення цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.) після приймання 2-х або 3-х АГЗ. Окрім контролю вимірювань АТ та реєстрації офісного АТ, частині (приблизно 1/2) пацієнтів проводили ДМАТ. Після діагностування РАГ проводили III-ій етап дослідження, що полягав у розподілі пацієнтів на 3 групи в залежності від призначеного 4-го АГЗ.

Усі пацієнти з РАГ в якості базової терапії приймали 3 АГЗ: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА), тiazидні або тiazидоподібні діуретики (ТД) і антагоністи кальцію (АК) дигідропіридинової групи. Вибір 4-го АГЗ був зумовлений кількома факторами: наявністю супутньої патології та клінічної симптоматики (набряклість ніг, прискорене серцебиття), відсутністю абсолютних та відносних протипоказів до призначення конкретного ЛЗ, попереднім досвідом прийому АГЗ, результатами інструментальних обстежень та лабораторних показників.

Перша група – 25 хворих, які в комплексі лікувальних заходів отримували додатково бета-адреноблокатор карведілол у добовій дозі 6,25-12,5 мг, розподілений на 2 приймання. Друга група – 27 пацієнтів, які додатково до попереднього трьохкомпонентного лікування отримували альфа-адреноблокатор (ААБ) з центральною дією урапідил у дозі 60 мг, розподілений на 2 приймання. Третя група – 28 пацієнтів, яким додатково призначали АМР спіронолактон у дозі 25 мг 1 раз на добу.

Після 4-тижневої ФТ розпочинався IV-ий етап, який полягав в оцінці її ефективності та безпечності, титрування доз ЛЗ, проведенні в частини пацієнтів додаткових обстежень. Комплекс клінічних та інструментальних досліджень пацієнтів із РАГ проводили при первинному обстеженні, через 4 тижні і 6 місяців ФТ. Оцінку віддалених результатів спостереження (частоти фатальних і нефатальних ускладнень, досягнення цільових рівнів АТ, динаміки результатів інструментальних та лабораторних досліджень) проводили через 6 місяців ФТ.

У процесі відбору та спостереження за лікувальним процесом пацієнтам із РАГ застосовували наступні інструментальні методи обстеження: ЕКГ, трансторакальну ЕхоКГ, ДМАТ, комплексне лабораторне обстеження.

ЕхоКГ використовували для визначення маси міокарда ЛШ (ММЛШ) згідно формули Penn-Convention:  $\text{ММЛШ (г)} = 1,04 \times ([\text{КДРЛШ} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП}]^3 - [\text{КДРЛШ}]^3) - 13,6$  (De Simone G., 1995), де КДРЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ; ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ; ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки ЛШ. ІММЛШ розраховували за формулою:  $\text{ІММЛШ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛШ (г)} / \text{Ріст (м}^2\text{)}$  (Mancia G., 2013). Відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ визначали за формулою:  $\text{ВТС} = (2 \times \text{ТЗС}) / \text{КДРЛШ}$  (De Simone G., 1995), після чого встановлювали ВР ЛШ при РАГ у залежності від величин ІММЛШ і ВТС, згідно найбільш поширеної сучасної класифікації (Ganau A., 1992). ІММЛШ вважався збільшеним при його значенні  $\geq 115 \text{ г/м}^2$  у чоловіків та  $\geq 95 \text{ г/м}^2$  у жінок, а ВТС –  $>0,42$  у пацієнтів обох статей.

З метою вивчення ефективності комбінованих схем ФТ більшості пацієнтів похилого та старечого віку з РАГ проводили ДМАТ. Дослідження здійснювали за допомогою осцилометричного апарату ВАТ41-1 (Україна) з плечовою манжеткою. Моніторування АТ тривало протягом 24 годин. Інтервал між вимірами АТ у денний час (06:00-21:59) складав 15 хвилин, а в нічний (22:00-05:59) – 30 хвилин. Аналізували наступні показники ДМАТ: середньодобовий, середньоденний, середньонічний САТ і ДАТ; максимальні і мінімальні значення АТ за вказані проміжки часу; середньодобовий пульсовий АТ; варіабельність АТ (окремо для нічного та денного періодів). Добовий індекс у межах 10-20% розцінювали як нормальний тип нічної зміни АТ (добовий профіль АТ типу «dipper»), менше 10% – як недостатнє зниження АТ (типу «non-dipper»), більше 20% – надмірне зниження нічного АТ (типу «over-dipper»), менше 0% – підвищення нічного АТ (типу «night-peaker»). ДМАТ було проведене 46 пацієнтам, із них 15-ом був призначений карведілол, 16-ом – урапідил та 15-ом – спіронолактон.

Лабораторні методи дослідження включали визначення ліпідного спектру крові: рівнів загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) стандартним ферментативним колориметричним методом. Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W.T. Friedewald (1972). Дисліпідемія діагностувалась відповідно до рекомендацій Європейської спілки кардіологів (Mancia G., 2013). У всіх пацієнтів також проводили визначення окремих біохімічних (калій, глюкоза, креатинін) та тромбоагрегаційних показників (протромбіновий індекс, гематокрит) згідно загальноприйнятих методик.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Statistica for Windows 7 (Stat Soft, USA). При нормальному розподілі кількісних перемінних для порівняння 2-х груп застосовували t-тест Стюдента для незалежних категорій. Порівняння непараметричних показників між групами проведено за критерієм Манна-Уїтні. Дані представлені у вигляді  $M \pm SD$ . Достовірними вважалися відмінності при значенні  $p < 0,05$ . Для порівняння 3-х незалежних груп



застосовували метод Краскела-Уоліса та медіанний тест. При оцінці лінійних зв'язків використовували метод Пірсона та Спірмена. Для виявлення наявності та сили зв'язку між факторами вираховували коефіцієнт рангової кореляції –  $r$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати нашого дослідження засвідчили, що показники пацієнтів із РАГ значно відрізнялися від пацієнтів із КАГ (табл. 1). Ці відмінності були зумовлені не лише соціально-демографічними факторами, але й особливостями способу життя та наявністю додаткових ФР.

**Таблиця 1 – Відмінності соціально-демографічних показників та поширеності факторів ризику серед пацієнтів з резистентною та контрольованою артеріальною гіпертензією**

| Показник                                           | Резистентна АГ<br>(n=80) |        | Контрольована АГ<br>(n=490) |        | P, відмінності між<br>величинами в<br>групах |
|----------------------------------------------------|--------------------------|--------|-----------------------------|--------|----------------------------------------------|
|                                                    | 2<br>Абс. вел.           | 3<br>% | 4<br>Абс. вел.              | 5<br>% |                                              |
| <b>Вік</b>                                         |                          |        |                             |        |                                              |
| - 60 – 69 років (%)                                | 24                       | 30     | 192                         | 39,2   | < 0,007                                      |
| - 70 – 79 років (%)                                | 41                       | 51,3   | 231                         | 47,1   |                                              |
| - 80 – 89 років (%)                                | 15                       | 18,7   | 67                          | 13,7   |                                              |
| <b>Стать</b>                                       |                          |        |                             |        |                                              |
| - чоловіки (%)                                     | 31                       | 38,7   | 222                         | 45,3   | < 0,03                                       |
| - жінки (%)                                        | 49                       | 61,3   | 268                         | 54,7   |                                              |
| <b>Шлюбний статус</b>                              |                          |        |                             |        |                                              |
| - одружені (%)                                     | 38,8                     | 38,8   | 227                         | 46,3   | < 0,04                                       |
| - самотні (%)                                      | 12                       | 15,0   | 74                          | 15,1   |                                              |
| - розлучені (%)                                    | 16                       | 20,0   | 87                          | 17,8   |                                              |
| - овдовілі (%)                                     | 21                       | 26,2   | 102                         | 20,8   |                                              |
| <b>Проживання</b>                                  |                          |        |                             |        |                                              |
| - жителі міст (%)                                  | 25                       | 31,2   | 27,8                        | 48,6   | < 0,02                                       |
| - жителі сіл (%)                                   | 55                       | 68,8   | 252                         | 51,4   |                                              |
| <b>Освіта</b>                                      |                          |        |                             |        |                                              |
| - середня (8 – 10 класів)                          | 27                       | 33,8   | 123                         | 25,1   | < 0,01                                       |
| - технікум або училище                             | 34                       | 42,7   | 215                         | 43,9   |                                              |
| - вища                                             | 19                       | 23,7   | 152                         | 31,0   |                                              |
| <b>Зайнятість</b>                                  |                          |        |                             |        |                                              |
| - працюючі                                         | 11                       | 13,8   | 72                          | 14,7   | нд.                                          |
| - не працюючі                                      | 7                        | 8,7    | 33                          | 6,7    |                                              |
| - домогосподарки                                   | 12                       | 15,0   | 62                          | 12,7   |                                              |
| - ніколи не працювали                              | 3                        | 3,8    | 15                          | 3,0    |                                              |
| - на пенсії                                        | 38                       | 47,5   | 263                         | 53,7   |                                              |
| - на інвалідності                                  | 9                        | 11,2   | 45                          | 9,2    |                                              |
| <b>Індекс маси тіла</b>                            |                          |        |                             |        |                                              |
| Нормальна або знижена вага, $<25,0 \text{ кг/м}^2$ | 25                       | 31,2   | 197                         | 40,2   | < 0,01                                       |
| Надмірна вага, $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$        | 26                       | 32,5   | 159                         | 32,4   |                                              |
| Ожиріння, $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$               | 29                       | 36,3   | 134                         | 27,4   |                                              |
| <b>Куріння</b>                                     | 9                        | 11,2   | 71                          | 14,5   | > 0,1(нд.)                                   |
| <b>Зловживання алкоголем</b>                       | 3                        | 3,8    | 8                           | 1,6    | < 0,008                                      |
| <b>Низька фізична активність</b>                   | 33                       | 41,3   | 228                         | 46,5   | < 0,03                                       |
| <b>Надмірне вживання кухонної солі</b>             | 25                       | 31,3   | 185                         | 37,8   | < 0,01                                       |
| <b>Обтяжений сімейний анамнез</b>                  |                          |        |                             |        |                                              |
| по АГ                                              | 47                       | 58,8   | 284                         | 57,9   | < 0,004                                      |
| по ІХС або інсульту                                | 11                       | 13,7   | 43                          | 8,8    |                                              |

Аналіз поширеності різних типів ССЗ виявив, що серед пацієнтів з РАГ значно частіше спостерігається хронічна серцева недостатність (ХСН) (15,0% vs 4,7% у групі КАГ;  $p<0,007$ ) і захворювання серцевих клапанів (13,8% vs 9,4%;  $p<0,02$ ). Серед супутньої патології в пацієнтів з РАГ частіше спостерігали: ЦД 2-го типу (17,5% vs 8,8% в групі КАГ;  $p<0,004$ ) і захворювання сечостатевої системи (13,8% vs 10,2%;  $p<0,03$ ).

У пацієнтів із РАГ реєструвалися вищі показники САТ і ДАТ у порівнянні з пацієнтами із КАГ (154,8 мм рт. ст. vs 123,7 мм рт. ст.;  $p<0,0001$ ; 91,7 мм рт. ст. vs 82,1 мм рт. ст.;  $p<0,003$ , відповідно). Пацієнти з РАГ мали вищі показники ЧСС (73,3 уд./хв. vs 68,7 уд./хв.;  $p<0,01$ ) та ІМТ ( $27,9 \text{ кг/м}^2$  vs  $26,1$ ;  $p<0,002$ ). Хворі з РАГ частіше отримували аспірин (47,5% vs 42,2%;  $p<0,02$ ) та гіпоглікемічні ЛЗ (15,0% vs 7,6%;  $p<0,002$ ), рідше – статини (72,5% vs 77,8%;  $p<0,008$ ).

Проведена стратифікація ризику фатального ІМ за міжнародними шкалами PROCAM та INTERHEART виявила, що у пацієнтів обох статей з РАГ він вищий, ніж у пацієнтів з КАГ. У жінок ці відмінності більш виражені, ніж у чоловіків (табл. 2).

**Таблиця 2 - Відмінності в ризику фатального ІМ у чоловіків та жінок похилого віку з РАГ і КАГ залежно від обраної міжнародної шкали (PROCAM або INTERHEART)**

| Групи пацієнтів | Середній ризик за шкалою PROCAM, % | P, відмінності між величинами в групах | Середній ризик за шкалою INTERHEART, бали | P, відмінності між величинами в групах |
|-----------------|------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| Чоловіки з РАГ  | 25,7 $\pm$ 2,2                     | 0,014                                  | 12,77                                     | 0,023                                  |
| Чоловіки з КАГ  | 19,4 $\pm$ 2,0                     |                                        | 12,09                                     |                                        |
| Жінки з РАГ     | 18,1 $\pm$ 0,5                     | 0,009                                  | 15,08                                     | 0,007                                  |
| Жінки з КАГ     | 10,5 $\pm$ 0,4                     |                                        | 13,40                                     |                                        |

Більші відмінності у величинах середнього ризику фатального ІМ між пацієнтками з РАГ та КАГ у порівнянні з пацієнтами з аналогічною патологією згідно шкали PROCAM пояснюються нижчими коефіцієнтами ризику в осіб жіночої статі, які розраховуються математичним шляхом, оскільки дана шкала оперує цифровими показниками і встановлює вищий рівень ризику для чоловіків. А при використанні шкали INTERHEART дані відмінності частково пояснюються вищою поширеністю окремих ФР у жінок, а частково – більш несприятливим впливом певних ФР на жіночий організм. Зокрема, дисліпідемія, АГ, ЦД, ожиріння та психосоціальні ФР у жінок значно агресивніше провокують появу фатального ІМ, ніж у чоловіків.

Пацієнти похилого та старечого віку, незалежно від досягнутого рівня контролю АТ, мають чіткі гендерні відмінності. У чоловіків із РАГ спостерігали вищі величини офісного САТ (156,3 мм рт. ст. vs 153,8 мм рт. ст. у жінок;  $p<0,04$ ), офісного ДАТ (93,2 мм рт. ст. vs 90,7 мм рт. ст.;  $p<0,05$ ), ІММЛШ ( $125,2 \text{ г/м}^2$  vs  $113,0 \text{ г/м}^2$ ;  $p<0,02$ ) та нижчі в порівнянні з жінками – ЧСС (72,7 уд./хв. vs 73,7 уд./хв.;  $p<0,05$ ) і однакову ВТС (0,45 vs 0,45;  $p>0,15$ ). При аналізі пацієнтів з КАГ

було виявлено, що в чоловіків у порівнянні з жінками вищі наступні показники: САТ (128,4 мм рт. ст. vs 126,7 мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ); ДАТ (82,7 мм рт. ст. vs 79,8 мм рт. ст.;  $p < 0,04$ ); ІММЛШ ( $112,5 \text{ г/м}^2$  vs  $104,2 \text{ г/м}^2$ ;  $p < 0,03$ ), за винятком ЧСС, яка була недостовірно вища у жінок ( $71,6 \text{ уд/хв.}$  vs  $71,1 \text{ уд/хв.}$ ;  $p > 0,06$ ), і однакової ВТС ( $0,44$  vs  $0,44$ ;  $p > 0,18$ ).

Аналіз поширеності різних ВР ЛШ у групах пацієнтів із РАГ та КАГ представлений графічно (рис. 1-3). Як видно з рис. 2 та рис. 3, у жінок із РАГ поширеність різних ВР ЛШ спостерігалася в значно ширшому діапазоні, ніж у чоловіків ( $p < 0,05$ ). Також, не лише поширеність гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) (поєднаної частоти КГ та ексцентричної гіпертрофії (ЕГ)) у чоловіків дещо поступилася цьому показнику в жінок ( $66,67\%$  vs  $85,71\%$ ), але й сумарна поширеність патологічного серцевого ремоделювання (КГ + ЕГ + концентричне ремоделювання (КР)) у жінок спостерігалася частіше ( $97,96\%$  vs  $93,55\%$  у чоловіків), а нормальна геометрія (НГ) – рідше ( $2,04\%$  vs  $6,45\%$ ),  $p < 0,05$ .

Аналіз частоти різних ВР ЛШ у групі чоловіків та жінок із КАГ (рис. 2, рис. 3) виявив, що у перших найпоширенішими є КГ та ЕГ, а у других – КГ та КР, але сумарна поширеність патологічного серцевого ремоделювання (КГ + ЕГ + КР) у жінок вища порівняно з чоловіками ( $90,0\%$  і  $80,0\%$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено достовірну кореляцію помірної сили між наявністю дисліпідемії в чоловіків із РАГ та КГ ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,02$ ), ЕГ ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,04$ ). Встановлено достовірну статистично значиму кореляцію між ожирінням і ЕГ ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ) та зворотну – між ожирінням і КР ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,02$ ). Не виявлено кореляцій та зв'язку між поширеністю психосоціальних ФР і КГ та ЕГ ( $r = 0,05$  і  $0,17$ ;  $p > 0,1$  для обох ВР ЛШ). Встановлено статистично значиму кореляцію між НФА і КГ ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,03$ ) та зворотну кореляцію останньої з ЕГ ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,01$ ). Під час вивчення ВР ЛШ і окремих ФР у жінок виявлено виражену кореляцію дисліпідемії з КГ ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ) та зворотну з КР ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,02$ ). Ожиріння прямо корелювало з ЕГ ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,04$ ) та обернено з КГ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,03$ ) і КР ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,01$ ). Стосовно супутніх психосоціальних ФР встановлено прямий зв'язок з КР ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,08$ ) та обернений – з ЕГ ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ). При дослідженні поширеності НФА у жінок із РАГ виявлено статистично значимий зворотний зв'язок з ЕГ ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,02$ ) і прямий з КГ ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,04$ ).

Аналіз порівняльної ефективності застосування різних АГЗ виявив, що додавання урапідилу викликало максимальне додаткове зниження офісного САТ: на  $20,3 \text{ мм рт. ст.}$ , у той час, як спіронолактону – на  $17,7 \text{ мм рт. ст.}$ , а карведілолу – на  $16,5 \text{ мм рт. ст.}$ ; ( $p < 0,03$ ) при порівнянні вихідних і кінцевих значень в усіх групах. Також, урапідил забезпечив помірне додаткове зниження офісного ДАТ: на  $12,5 \text{ мм рт. ст.}$ . Карведілол і спіронолактон мали менш потужний вплив на ДАТ:  $7,8 \text{ мм рт. ст.}$  і  $7,4 \text{ мм рт. ст.}$ , відповідно; ( $p < 0,02$ ) при порівнянні вихідних і кінцевих значень в усіх групах. Урапідил незначно знизив ЧСС – на  $1,7 \text{ уд/хв.}$ ; ( $p = 0,086$ ). Найсильнішим впливом на ЧСС відрізнявся карведілол:  $-7,9 \text{ уд/хв.}$  ( $p < 0,001$ ); вплив спіронолактону був суттєво слабшим:  $-3,7 \text{ уд/хв.}$  ( $p = 0,044$ ).

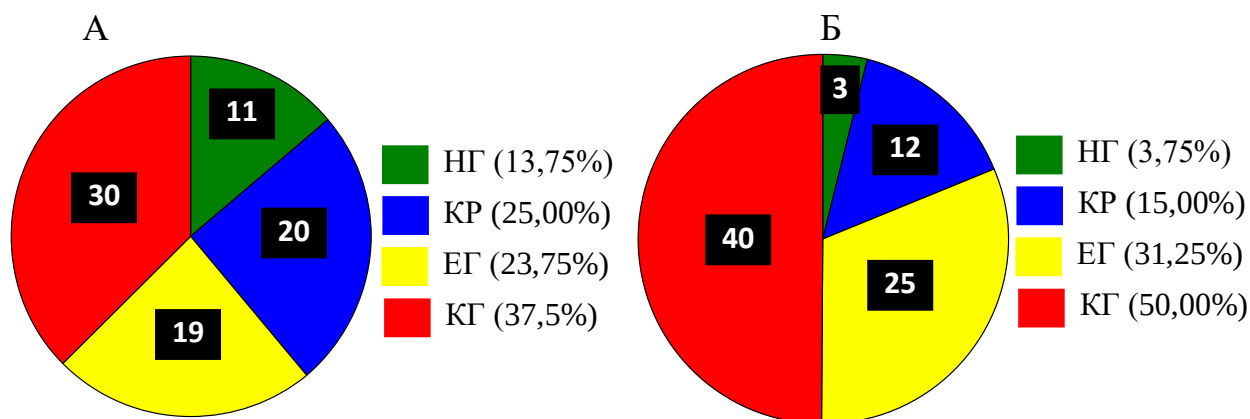


Рисунок 1 – А. Частота ВР ЛШ у пацієнтів з КАГ (n=80). Б. Частота ВР ЛШ у пацієнтів з РАГ (n=80)

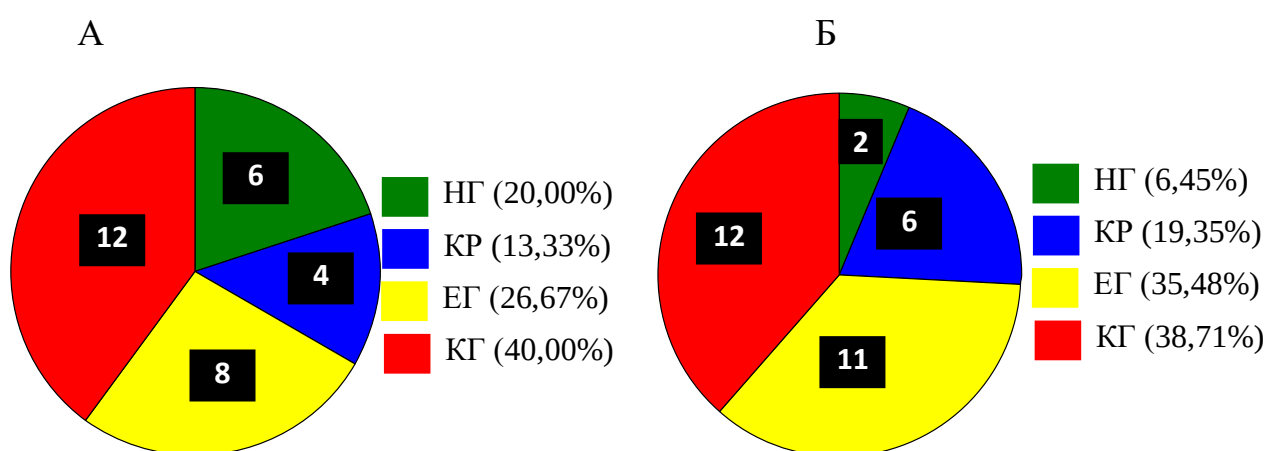


Рисунок 2 – А. Частота ВР ЛШ у пацієнтів чоловічої статі з КАГ (n=30). Б. Частота ВР ЛШ у пацієнтів чоловічої статі з РАГ (n=31)

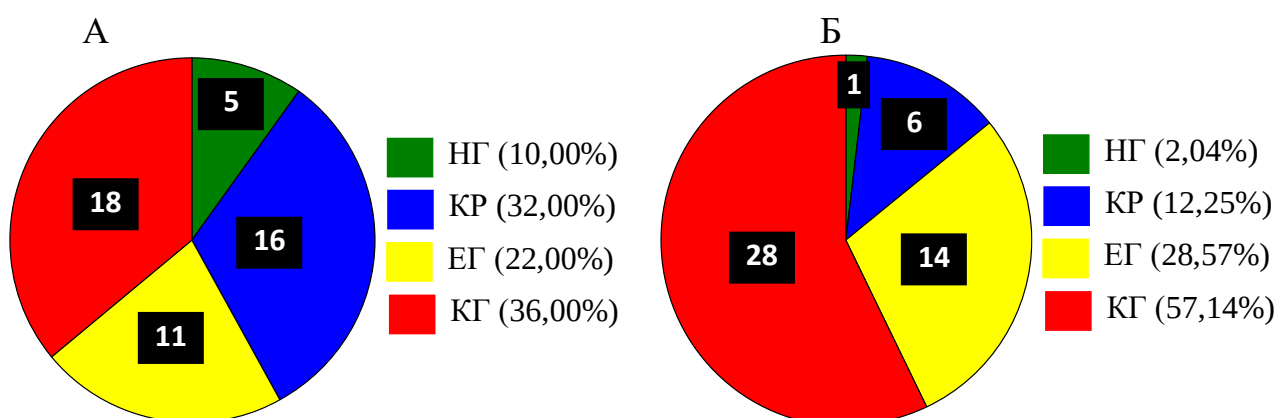


Рисунок 3 – А. Частота ВР ЛШ у пацієнок жіночої статі з КАГ (n=50). Б. Частота ВР ЛШ у пацієнок жіночої статі з РАГ (n=49)

За даними ДМАТ у всіх трьох групах спостерігалось суттєве зниження САТ і ДАТ. Найбільш вираженими ці зміни були при лікуванні урапідилом.

Зокрема, в цій групі середньодобовий САТ знизився на 13,6%, тоді як у групі спіронолактону – на 12,5%, у групі карведілолу – на 8,9%;  $p < 0,03$  у всіх групах. Аналогічні зміни відзначалися стосовно динаміки середньодобового ДАТ: 10,6%, 9,4% і 6,6% відповідно;  $p < 0,02$  у всіх групах. Зниження середньодобового ПАТ становило 17,8% у групі урапідилу, 16,3% – у групі спіронолактону та 12,1% – у групі карведілолу;  $p < 0,03$  у всіх групах. Максимальне зниження ЧСС спостерігалось в групі карведілолу (11,1%;  $p < 0,01$ ), меншою мірою – в групі спіронолактону (4,6%;  $p < 0,04$ ). У групі урапідилу ЧСС мінімально збільшилася, але недостовірно (на 2,1%;  $p > 0,08$ ).

Аналіз середньоденних показників САТ виявив подібну динаміку: зниження на 13,9% у групі урапідилу, 11,8% – у групі спіронолактону та 8,9% у групі карведілолу ( $p < 0,02$  у всіх групах). Схожі зміни на фоні лікування урапідилом спостерігалися щодо середньоденного ДАТ – 12,9%. Майже не поступався йому за ангіпертензивним ефектом спіронолактон – 11,5%, карведілол був на третьому місці – 7,3% ( $p < 0,01$  у всіх групах). Спостерігалось істотніше зниження середньоденного ПАТ у групі карведілолу (13,1%) в порівнянні з спіронолактоном (12,1%), урапідил виявився найбільш ефективним (16,2%). Зміни ПАТ були достовірні:  $p < 0,03$  у всіх випадках. Найбільш виражене зниження середньоденної ЧСС відзначалося у групі карведілолу (9,1%;  $p < 0,01$ ), удвічі меншим було в групі спіронолактону (4,9%;  $p < 0,03$ ); у групі урапідилу помітних достовірних змін не виявлено (0,5%,  $p > 0,2$ ).

При аналізі середньонічних показників САТ найефективнішим виявився спіронолактон (зниження на 13,4%), йому незначно поступався урапідил (13,0%) і суттєво – карведілол (8,7%),  $p < 0,02$  у всіх групах. Середньонічне зниження ДАТ в групі урапідилу було найбільшим (6,5%), у двох інших групах – менш виразним (4,9% серед пацієнтів, яким був призначений карведілол і 4,7% – спіронолактон). Зміни були достовірні:  $p < 0,03$  у всіх випадках. Таким чином, спіронолактон виявився найбільш ефективним стосовно зниження САТ уночі, але найменш дієвим щодо зниження ДАТ уночі. Відповідно, в групі спіронолактону відзначалося найвагомніше зниження ПАТ (на 25,7%), у групі карведілолу – найменше (13,1%), урапідил займав проміжну позицію (20,7%),  $p < 0,04$  у всіх групах.

На фоні 6-місячного лікування у всіх 3-х групах спостерігалася позитивна динаміка, а саме збільшення кількості пацієнтів з правильним фізіологічним розподілом добового АТ («dipper») – зниженням нічного АТ на 10-20% у порівнянні з денним. Зокрема, кількість хворих з розподілом «dipper» зросла в групі карведілолу в 1,6 рази ( $p < 0,02$ ), спіронолактону – в 1,25 рази ( $p < 0,04$ ), але найбільш виразно у групі урапідилу – в 2,75 рази ( $p < 0,001$ ).

Аналіз динаміки біохімічних показників внаслідок доповнення терапії РАГ 4-им АГЗ свідчить, що застосування спіронолактону достовірно підвищувало рівень калію (з 4,0 ммоль/л до 4,7 ммоль/л;  $p = 0,016$ ) й креатиніну (з 92 мкмоль/л до 105 мкмоль/л;  $p = 0,034$ ). Призначення карведілолу чи урапідилу 4-им АГЗ достовірно не змінило показники. Карведілол відрізнявся незначним позитивним впливом на рівень глюкози натще (зниження із 5,8 ммоль/л до 5,1 ммоль/л;  $p = 0,028$ ), урапідил та спіронолактон достовірно не впливали на величину цього

показника. Призначення 4-го АГЗ створювало незначний вплив на показники коагуляційного гемостазу, залежно від обраного препарату. Карведілол не змінював достовірно динаміку протромбінового індексу та гематокриту, а урапідил помітно знижував обидва показники (протромбіновий індекс з 83% до 77,5%;  $p=0,022$ , а гематокрит – з 0,44 до 0,40;  $p=0,041$ ). Спіронолактон помітно підвищував гематокрит (з 0,45 до 0,50;  $p=0,034$ ), не впливаючи на величину протромбінового індексу.

Додавання карведілолу в якості 4-го АГЗ суттєво не змінило частоту різних ВР ЛШ. Сумарна частота ГЛШ залишилася без змін (спостерігалася у 64% хворих даної групи до та після проведеної терапії). Проте спостерігалася тенденція до зростання більш сприятливих ВР ЛШ: частота НГ збільшилася з 12% до 16%, а КГ – зменшилася з 40% до 36% ( $p<0,08$ ). Урапідил забезпечив найкращий вплив на патологічно ремодельований ЛШ. Якщо перед початком його призначення 2/3 пацієнтів (66,67%) мали ГЛШ, то після 6-тимісячного лікування вони становили менше половини групи (48,15%). Слід відмітити, що частота найбільш прогностично несприятливого ВР ЛШ – КГ знизилася більш, ніж у 1,5 рази (з 40,74% до 25,93%), а частота НГ відповідно помітно зросла (з 11,11% до 18,52%;  $p<0,02$ ). Спіронолактон щодо впливу на структуру ЛШ виявився неефективним: частота ГЛШ не змінилася (60,72% у хворих даної групи до та після проведеної терапії), частота НГ також залишилася попередньою (10,71%;  $p>0,34$ ).

## ВИСНОВКИ

На основі комплексного клінічного дослідження вирішено актуальне наукове завдання кардіології – вдосконалено методи діагностики та лікування РАГ у пацієнтів похилого і старечого віку на підставі з'ясування соціально-демографічних показників, особливостей клінічного перебігу РАГ та ремодельовання ЛШ, оцінки ризику фатального ІМ за шкалами PROCAM та INTERHEART, аналізу різних схем комбінованого лікування.

1. РАГ у осіб похилого та старечого віку (60-89 років) частіше спостерігалася у жінок (61,3% vs 54,7% у групі КАГ;  $p<0,03$ ), розлучених та овдовілих (20,0% vs 17,8%; 26,2% vs 20,8%, відповідно;  $p<0,04$ ), жителів сіл (68,8% vs 51,4%,  $p<0,02$ ), рідше в осіб з вищою освітою (23,7% vs 31,0%,  $p<0,01$ ). У пацієнтів із РАГ частіше спостерігалися ожиріння (36,3% vs 26,4% у групі КАГ;  $p<0,01$ ), надмірне споживання алкоголю (3,8% vs 1,6%;  $p<0,008$ ), вищий рівень додаткової фізичної активності (58,7% vs 53,5%;  $p<0,03$ ), менша поширеність зловживання кухонною сіллю (31,3% vs 37,8%;  $p<0,01$ ) і більша частота обтяженого сімейного анамнезу по ІХС чи інсульту (13,8% vs 8,8%;  $p<0,004$ ).

2. У пацієнтів похилого та старечого віку з РАГ значно частіше діагностуються ХСН (15,0% vs 4,7% у пацієнтів з КАГ;  $p<0,007$ ) і захворювання серцевих клапанів (13,8% vs 9,4% відповідно;  $p<0,02$ ). Із супутньої несерцевої патології в пацієнтів із РАГ виявлялися частіше ЦД 2 типу (17,5% vs 8,8% у групі КАГ;  $p<0,004$ ) і захворювання сечостатевої системи (13,8% vs 10,2%;  $p<0,03$ ). У пацієнтів із РАГ реєструють вищі показники САТ (154,8 мм рт. ст. vs 123,7 мм рт.

ст.;  $p < 0,0001$ ) і ДАТ (91,7 мм рт. ст. vs 82,1 мм рт. ст.;  $p < 0,003$ ), ЧСС (73,3 уд./хв. vs 68,7 уд./хв.;  $p < 0,01$ ) та ІМТ ( $28,0 \text{ кг/м}^2$  vs  $26,1$ ;  $p < 0,002$ ).

3. РАГ значно підвищує ризик фатального ІМ у пацієнтів похилого віку (60-74 роки) обох статей, незалежно від обраної міжнародної шкали (PROCAM або INTERHEART). При використанні шкали PROCAM середній ризик у групі пацієнтів чоловічої статі з РАГ перевищував аналогічні показники в групі пацієнтів з КАГ (25,7% vs 19,4%;  $p < 0,03$ ). У жінок ці відмінності ще більш різкі (23,4 балів vs 17,2 бали;  $p < 0,02$  та 18,1% vs 10,5%;  $p < 0,01$ , відповідно). При застосуванні шкали INTERHEART розрахований середній ризик для чоловіків з РАГ незначно перевищує аналогічний показник групи із КАГ (12,77 vs 12,09 балів;  $p = 0,023$ ), але у групі жінок отримані відмінності більш виражені (15,08 балів vs 13,40 балів;  $p = 0,007$ ).

4. Гендерні відмінності у пацієнтів похилого та старечого віку з РАГ характеризуються дещо вищими середніми рівнями у чоловіків порівняно з жінками САТ (156,3 мм рт. ст. vs 153,8 мм рт. ст.) та ДАТ (93,2 мм рт. ст. vs 90,7 мм рт. ст.), ІММЛШ ( $125,2 \text{ г/м}^2$  vs  $112,0 \text{ г/м}^2$ ), але нижчою ЧСС (72,7 уд./хв. vs 73,7 уд./хв.),  $p < 0,05$  для всіх груп порівняння. Серед чоловіків даної вікової групи із РАГ різні ВР ЛШ виявлялися з наступною частотою (від більших значень до менших): концентрична гіпертрофія (32,26%), ексцентрична гіпертрофія (29,03%), концентричне ремоделювання (25,81%) і нормальна геометрія (12,90%),  $p < 0,01$ ; у жінок поширеність різних ВР ЛШ спостерігалася з дещо іншою послідовністю: концентрична гіпертрофія (46,94%), концентричне ремоделювання (32,65%), ексцентрична гіпертрофія (12,25%) і нормальна геометрія (8,16%),  $p < 0,01$ . Тобто, частота ГЛШ (поєднання її концентричного та ексцентричного варіантів) у чоловіків недостовірно переважала цей показник у жінок (61,29% vs 59,19%,  $p > 0,08$ ), проте сумарна поширеність патологічного серцевого ремоделювання (концентричної та ексцентричної гіпертрофій і концентричного ремоделювання) у жінок спостерігалася частіше (91,84% vs 87,10% у чоловіків;  $p < 0,05$ ).

5. Всі обрані схеми медикаментозного лікування пацієнтів похилого та старечого віку з РАГ були достатньо ефективними, але залучення урапідилу в якості 4-го АГЗ супроводжувалось достовірним ( $p < 0,01$ ) зниженням офісного САТ (-20,3 мм рт. ст.) і ДАТ (-12,5 мм рт. ст.;  $p < 0,03$ ), тоді як для спіронолактону і карведілолу ці величини становили -17,7 мм рт. ст. та -7,4 мм рт. ст. і -16,5 мм рт. ст. та -7,8 мм рт. ст., відповідно,  $p < 0,02$  для двох останніх груп. Використання карведілолу достовірно знижувало ЧСС (-6,8 уд./хв;  $p < 0,001$ ).

Середньодобова доза карведілолу становила 29,5 мг, урапідилу – 103,3 мг, спіронолактону – 49,1 мг. Досягнення цільового рівня АТ (нижче 140/90 мм рт. ст.) при додаванні 4-го АГЗ було успішним у 70 хворих (87,5%). У групі карведілолу АТ був контрольованим у 20 пацієнтів (80,0%), у групі урапідилу – в 25 (92,6%) і у групі спіронолактону – в 25 (89,3%).

6. Найкращий вплив на геометрію ЛШ мав урапідил. Після включення його у схему ФТ та 6-тимісячного лікування співвідношення нормальної геометрії та найбільш прогностично несприятливого ВР ЛШ (концентричної гіпертрофії) складало 18,52% vs 25,93%,  $p < 0,02$ . Результати використання карведілолу та спіронолактону стосовно динаміки співвідношення частоти нормальної геометрії

та концентричної гіпертрофії становили: 16,0% vs 36,0%, і 10,71% vs 32,14% відповідно,  $p < 0,04$  для обох груп. При прийомі урапідилу спостерігалася найменша сумарна частота обох варіантів гіпертрофії лівого шлуночка (ексцентричної гіпертрофії в сумі з концентричною 48,15%), у групах карведілолу та спіронолактону ці цифри становили: 60,71% і 64,0%, відповідно ( $p < 0,04$  при порівнянні усіх груп).

На фоні 6-місячного лікування у всіх 3-х групах спостерігалася позитивна динаміка, а саме збільшення кількості пацієнтів з правильним фізіологічним розподілом добового АТ («dipper») – зниженням нічного АТ на 10-20% у порівнянні з денним. Зокрема, кількість пацієнтів з розподілом «dipper» зросла у групі карведілолу в 1,6 рази ( $p < 0,02$ ), спіронолактону – в 1,25 рази ( $p < 0,04$ ) і найбільш виразно у групі урапідилу – в 2,75 рази ( $p < 0,001$ ).

7. Всі схеми чотирьохкомпонентного медикаментозного лікування характеризувалися задовільною переносимістю. Однак, різноманітні побічні ефекти фармакотерапії спостерігалися у 4-х пацієнтів із групи карведілолу, у 2-х – урапідилу та 6-ти – спіронолактону. Жодному хворому не здійснювалася відміна 4-го АГЗ, хоча у частини із них не були досягнуті оптимальні дози ЛЗ (3,7% – у групі урапідилу, 7,1% – спіронолактону, 12,0% – карведілолу). У групі карведілолу спостерігалися 2 госпіталізації з приводу серцево-судинних ускладнень і 3 – з приводу несерцевої патології; у групі урапідилу – лише 2 госпіталізації з приводу несерцевої патології; у групі спіронолактону – 3 госпіталізації з приводу серцево-судинних ускладнень і 4 – з несерцевою патологією.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою прогнозування виникнення та виявлення вже існуючої РАГ у пацієнтів похилого та старечого віку слід застосовувати запропонований нами діагностичний алгоритм та впровадити його в існуючий уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ (наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012 р.).

2. Для стратифікації ризику виникнення фатального ІМ у пацієнтів похилого віку з РАГ та КАГ доцільно використовувати міжнародні шкали PROCAM та INTERHEART.

3. Для верифікації важкості РАГ та підбору ефективної антигіпертензивної ФТ в осіб похилого та старечого віку рекомендовано визначати за допомогою ЕхоКГ-дослідження ІММЛШ та ВР ЛШ, оскільки діагностика КГ вказує на найбільш несприятливий відділений прогноз у цієї когорти хворих.

4. У лікуванні хворих з РАГ до 3-компонентної антигіпертензивної базової ФТ, яка включає ІАПФ або АРА, АК та ТД, слід включати в якості 4-го АГЗ урапідил (ААБ з додатковим центральним механізмом дії) в дозі 60-180 мг/добу в 2 приймання. Можливим за певних клінічних ситуацій є також використання АМР спіронолактону в дозі 25-75 мг/добу в 1-2 приймання або карведілолу (БАБ з додатковим  $\alpha$ -блокуючим механізмом дії) в дозі 6,25-50 мг/добу в 2 приймання. Така 4-компонентна ФТ сприяє досягненню цільових рівнів АТ у переважної більшості пацієнтів (87,5%), що супроводжується нормалізацією лабораторних показників та зменшенням вираженості патологічного ремоделювання ЛШ.



## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скибчик В.А. Досвід застосування різних схем комбінованої терапії хворих з артеріальною гіпертензією високого і дуже високого ризику / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Український медичний часопис. – 2010. – № 6 (80). – С. 94-96. (Дисертант безпосередньо брав участь у підборі хворих, узагальнював отримані результати, сформулював висновки).
2. Резистентна артеріальна гіпертензія на тлі метаболічного синдрому: пошук ефективних комбінацій / С.Д. Бабляк, В.А. Скибчик, П.Л. Свердан, Д.С. Тимчук // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 57-61. (Дисертант сформулював ідею, брав участь у написанні огляду літератури, підборі хворих та підготовці роботи до друку).
3. Скибчик В.А. Проблеми у лікуванні артеріальної гіпертензії: ренесанс урапідилу / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Ліки України. – 2011. – № 1 (5) – С. 6-10. (Дисертант сформулював ідею, провів огляд літератури, підготував роботу до друку).
4. Скибчик В.А. Прогностична цінність факторів ризику серцево-судинних захворювань для визначення тривалості життя 50-річних жінок / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк, Ю.О. Матвієнко / Український медичний часопис. – 2012. – № 1 (87) – I/II – С. 130-132. (Дисертант сформулював ідею, безпосередньо брав участь у підборі хворих та узагальненні отриманих результатів).
5. Мухін І.В. Артеріальна гіпертензія у літніх пацієнтів з патологічним ремоделюванням лівого шлуночка: ехографічні особливості / І.В. Мухін, С.Д. Бабляк, Ю.О. Матвієнко // Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. – 2012. – № 16 (1). – С. 52-58. (Дисертант безпосередньо брав участь у підборі хворих, узагальнював отримані результати, сформулював ідею роботи та висновки).
6. Бабляк С.Д. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста – в чем ценность опыта кардиологов Тайваня? / С.Д. Бабляк, І.В. Мухін, Ю.А. Матвієнко // Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. – 2012. – Випуск 16, том 3. – С. 182-189. (Автор самостійно провів огляд літератури та сформулював основні положення діагностично-лікувального протоколу).
7. Бабляк С.Д. Ефективність лерканідипіну в пацієнтів похилого віку з неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Український внесок у європейську мозаїку / С.Д. Бабляк // Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. – 2013. – Випуск 17, том 1. – С. 18-23. (Робота виконана одноосібно).
8. Бабляк С.Д. Проблеми і особливості діагностики ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією / С.Д. Бабляк, С.Е. Лозинський // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 20. – С. 144-147. (Дисертант сформулював ідею, брав участь у написанні огляду літератури, підборі хворих та узагальненні отриманих результатів).

9. Скибчик В.А. Резистентна гіпертензія у пацієнтів похилого та старечого віку: клінічні особливості в порівнянні з контрольованою гіпертензією / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк; Ю.О. Матвієнко // Ліки України. – 2014. – № 2 (178). – С. 51-54. (Дисертант сформулював ідею, брав участь у написанні огляду літератури, підборі хворих, аналізі отриманих результатів та підготовці роботи до друку).
10. Скибчик В.А. Сучасна оцінка факторів ризику в глобальному світі: спроба неупередженого підходу та результати системного аналізу / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк. Ю.О. Матвієнко // Ліки України. – 2014. – № 5-6 (181-182). – С. 16-20. (Автор сформулював ідею, самостійно провів огляд літератури, написав висновки та підготував роботу до друку).
11. Бабляк С.Д. Ефективність лерканідипіну в пацієнтів похилого віку з неконтрольованою артеріальною гіпертензією / С.Д. Бабляк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 6. – С. 54-59. (Робота виконана одноосібно).
12. Babljiak S.D. Rezistentní arteriální hypertenze – historie a současné léčebné postupy / S.D. Babljiak, J.O Matvijenko // Eniologie člověka. – 2016. – № 3. – S. 6-9. (Автор сформулював ідею, провів огляд літератури, аналіз основних сучасних підходів та підготував статтю до друку).
13. Скибчик В.А. Резистентна артеріальна гіпертензія: еволюція діагностичних і лікувальних підходів / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк, О.Ю Матвієнко // Артериальная гипертензия – 2012. – № 5 (25). – С. 26-31. (Дисертант безпосередньо брав участь у підборі хворих, узагальнював отримані результати, сформулював висновки).
14. Скибчик В.А. Азіатсько-Тихоокеанський досвід ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією: позиціонування валсартана / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 6 (26). – С. 47-51. (Дисертант сформулював ідею, безпосередньо брав участь у підборі хворих, узагальнював отримані результати, сформулював висновки).
15. Скибчик В.А. Клініко-епідеміологічний профіль пацієнтів літнього віку з резистентною гіпертензією / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк, Ю.О. Матвієнко // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 6 (38). – С. 13-18. (Дисертант безпосередньо брав участь у підборі хворих, узагальнював отримані результати, сформулював висновки та підготував роботу до друку).
16. Скибчик В.А. Шкала прогнозування виникнення резистентної артеріальної гіпертензії у пацієнтів похилого та старечого віку / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 5 (43). – С. 68-72. (Дисертант сформулював ідею, брав участь у написанні огляду літератури, аналізі отриманих даних та підготовці роботи до друку).
17. Бабляк С.Д. Результати антигіпертензивної терапії у літніх жінок / С.Д Бабляк, А.М. Хомин, Ю.М. Панишко // Здоровий спосіб життя. Збірник наукових статей. – 2007. – № 23. – С. 5-7. (Дисертант сформулював ідею, провів огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).

18. Мухін І.В. Ехокардіографічні особливості при патологічному ремоделюванні лівого шлуночка у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією / І.В. Мухін, С.Д. Бабляк, Ю.О. Матвієнко // Здоровий спосіб життя. Збірник наукових статей. – 2011. – № 62. – Львів. – С. 36-41. (Автор сформулював ідею та основні положення діагностично-лікувального протоколу).
19. Бабляк С.Д. Особливості резистентної артеріальної гіпертензії у пацієнтів похилого віку / С.Д. Бабляк, Ю.М. Панишко, Л.І. Солтис // Феномен людини. Здоровий спосіб життя. – Вип. 32 (98). – 2014. – С. 5-6. (Дисертант безпосередньо брав участь у підборі хворих, узагальнював отримані результати, сформулював висновки, підготував роботу до друку).
20. Бабляк С.Д. Лікування артеріальної гіпертензії в літніх пацієнтів після перенесених церебро-васкулярних катастроф / С.Д. Бабляк // Збірник тез І Національного конгресу «Человек и лекарство – Украина», березень 2008. – Київ, 2008. – С. 28. (Робота виконана одноосібно).
21. Бабляк С.Д. Лікування артеріальної гіпертензії в осіб із метаболічним синдромом. / С.Д. Бабляк, Р.Р. Мельничук // Збірник тез І Національного конгресу «Человек и лекарство – Украина», березень 2008. – Київ, 2008. – С. 28. (Дисертант сформулював ідею, провів огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).
22. Бабляк С.Д. Зниження коронарного ризику по шкалі PROCAM у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу: акцент на лерканідипін. Матеріали 74-го міжнародного медичного конгресу молодих учених. «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» / С.Д. Бабляк, Л.В. Солтис, І.В. Мухін // Тези наукових доповідей. – 2012. – 25-27 квітня. – Донецьк, Україна. – С. 133. (Дисертант безпосередньо брав участь у підборі хворих, узагальнював отримані результати, сформулював висновки).
23. Бабляк С.Д. Динаміка гемодинамічних та біохімічних показників під впливом комбінованого лікування у жінок з артеріальною гіпертензією в постмено-паузальному періоді / С.Д. Бабляк, В.А. Скибчик, Ю.О.Матвієнко // Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 26-28 вересня, 2012 р. Український кардіологічний журнал. Додаток 4. – С. 10. (Дисертант сформулював ідею, брав участь у підборі хворих та підготовці роботи до друку).
24. Скибчик В.А. Діагностичне значення геометрії лівого шлуночка у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 26-28 вересня, 2012 р. Український кардіологічний журнал. Додаток 4. – С. 45-46. (Дисертант сформулював ідею, брав участь у підборі хворих та узагальненні отриманих результатів).
25. Скибчик В.А. Резистентна гіпертензія у пацієнтів похилого та старечого віку / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 23-25 вересня, 2014 р. Український кардіологічний журнал. Додаток 4. – С. 35-36. (Дисертант сформулював

ідею, брав участь у підборі хворих, узагальненні отриманих результатів та підготовці роботи до друку).

26. Скибчик В.А. Аналіз ефективності різних схем комбінованого лікування у пацієнтів похилого та старечого віку з резистентною артеріальною гіпертензією / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Матеріали V Міжнародний конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна». – Київ, 17-18 травня, 2016 р. Ліки України. – 2016. – № 4 (200). – С. 23. (Дисертант сформулював ідею, брав участь у підборі хворих та підготував роботу до друку).

### АНОТАЦІЯ

**Бабляк С.Д. Резистентна артеріальна гіпертензія у осіб літнього віку: фактори ризику, ремоделювання лівого шлуночка та особливості лікування.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2017.

У дослідження включено 80 хворих із РАГ та 490 із КАГ у віці 60-89 років. Отримано нові науково обґрунтовані результати, які вирішують актуальне завдання сучасної кардіології – покращення якості діагностики та ефективності лікування хворих на РАГ на основі вивчення факторів ризику, супутньої патології, ремоделювання ЛШ, даних ДМАТ, динаміки біохімічних показників, системи гемостазу та ліпідного спектру крові, їх корекції за допомогою комбінованого антигіпертензивного лікування з включенням урапідилу, карведілолу або спіронолактону в якості 4-го лікувального засобу.

Застосування урапідилу (60-180 мг на добу в 2 приймання) протягом 6 місяців (середня доза 103,3 мг/добу) в якості доповнення до базової 3-компонентної антигіпертензивної терапії сприяло досягненню цільових рівнів АТ у переважної більшості пацієнтів (92,6% осіб), що супроводжувалося нормалізацією лабораторних показників та зменшенням вираженості патологічного ремоделювання ЛШ, зниженням частоти госпіталізації та ускладнень. За своїм комплексним позитивним впливом на клінічний перебіг захворювання урапідил переважав ефекти спіронолактону та карведілолу.

**Ключові слова:** резистентна артеріальна гіпертензія, фактори ризику, ремоделювання лівого шлуночка, ефективність і безпечність різних фармакотерапевтичних стратегій, карведілол, урапідил, спіронолактон.

### АННОТАЦИЯ

**Бабляк С.Д. Резистентная артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: факторы риска, ремоделирование левого желудочка и особенности лечения.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2017.

В исследование включены 80 больных с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) и 490 больных с контролируемой артериальной гипертензией

(КАГ) в возрасте от 60 до 89 лет. Получены новые научно обоснованные результаты, которые решают актуальную задачу современной кардиологии – улучшение качества диагностики и эффективности лечения больных с РАГ на основе изучения факторов риска, сопутствующей патологии, ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), данных суточного мониторинга артериального давления, динамики биохимических показателей, системы гемостаза и липидного спектра крови, их коррекции с помощью комбинированного антигипертензивного лечения с включением урапидила, карведилола или спиронолактона в качестве 4-го лечебного средства.

Применение лечебного средства урапидила (60-180 мг в сутки в 2 приема) в течение 6 месяцев (средняя доза 103,3 мг / сутки) в качестве дополнения к базовой 3-компонентной антигипертензивной терапии способствовало достижению целевых уровней АД у подавляющего большинства пациентов (92,6% лиц), сопровождалось нормализацией лабораторных показателей и уменьшением выраженности ремоделирования ЛЖ, снижением частоты осложнений. По своему комплексному положительному влиянию на течение заболевания урапидил превышал эффекты спиронолактона и карведилола.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, факторы риска, ремоделирование левого желудочка, эффективность и безопасность различных фармакотерапевтических стратегий, карведилол, урапидил, спиронолактон.

## SUMMARY

**Bablyak S.D. Resistant hypertension in the elderly: risk factors, left ventricular remodeling and features treatment.** – The manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in Speciality 14.01.11 – cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine, Lviv, 2017.

The study included 80 patients with resistant hypertension (RAH) and 490 patients with controlled hypertension (CAH). RAH was observed among 31 men and 49 women (38.7% and 61.3%, respectively) and the group with CAH included 222 men and 268 women (45.3% and 54.7%, respectively). The age of patients ranged from 60 to 89 years, amidst the patients with RAH and CAH average values were 72.7 and 73.1 years, respectively.

We have gotten new evidence-based results that solve the actual problem of modern cardiology – improving the quality of diagnosis and effectiveness of RAH treatment based upon study of risk factors, comorbidity, pathological remodeling of the left ventricle (LV), daily monitoring of blood pressure (DMBP), dynamics of biochemical parameters, hemostasis and blood lipid spectrum, their correction by the combined antihypertensive treatment with the inclusion of carvedilol, urapidyl, or spironolactone as the 4th drug.

During the statistical analysis of the causes of risk of RAH among patients we defined socio-demographic factors, forms of cardiac and non-cardiac diseases, certain hemodynamic and anthropometric parameters and preliminary usage of specific pharmacological groups of antihypertensive agents, which in their combination significantly increases the probability of this disease's detection among elderly patients.

Usage of international scales INTERHEART and PROCAM can detect an increased risk of fatal coronary patients with RAH in this age range comparing to patients with CAH, especially among women. Also, among patients with RAH significantly higher prevalence of pathological LV remodeling is observed, mainly due to concentric hypertrophy (COH).

Administration of urapidyl (60-180 mg/day in 2 divided doses) for 6 months (average dose 103,33 mg/day) as a supplement to the basic 3-component antihypertensive therapy helped achieve target levels of blood pressure in majority of studied persons (92.6%), was accompanied by normalization of laboratory values and a decrease in severity of pathological ventricular remodeling, decrease of the frequency of hospitalization and complications.

In its comprehensive positive impact upon the clinical course of disease urapidyl exceeded the effects of spironolactone and carvedilol.

**Keywords:** resistant hypertension, risk factors, left ventricular remodeling, stratification of fatal coronary risk, effectiveness and safety of different pharmacological strategies, ambulatory blood pressure monitoring, carvedilol, urapidyl, spironolactone.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|       |                                                |
|-------|------------------------------------------------|
| ААБ   | - альфа-адреноблокатор                         |
| АГ    | - артеріальна гіпертензія                      |
| АГЗ   | - антигіпертензивний засіб                     |
| АК    | - антагоніст кальцію                           |
| АМР   | - антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів   |
| АРА   | - антагоніст рецепторів ангіотензину II        |
| АТ    | - артеріальний тиск                            |
| БАБ   | - бета-адреноблокатор                          |
| ВР ЛШ | - варіанти ремоделювання лівого шлуночка       |
| ВТС   | - відносна товщина стінок                      |
| ГЛШ   | - гіпертрофія лівого шлуночка                  |
| ДАТ   | - діастолічний артеріальний тиск               |
| ДМАТ  | - добове моніторування артеріального тиску     |
| ЕГ    | - ексцентрична гіпертрофія                     |
| ЕКГ   | - електрокардіограма                           |
| ЕхоКГ | - ехокардіографія                              |
| ІАПФ  | - інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту |
| ІМ    | - інфаркт міокарда                             |
| ІММЛШ | - індекс маси міокарда лівого шлуночка         |
| ІМТ   | - індекс маси тіла                             |
| ІХС   | - ішемічна хвороба серця                       |
| КАГ   | - контрольована артеріальна гіпертензія        |
| КГ    | - концентрична гіпертрофія                     |
| КД    | - калійзберігаючий діуретик                    |
| КДРЛШ | - кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка  |
| КР    | - концентричне ремоделювання                   |
| ЛШ    | - лівий шлуночок                               |
| НГ    | - нормальна геометрія                          |
| НФА   | - низька фізична активність                    |
| ПАТ   | - пульсовий артеріальний тиск                  |
| РАГ   | - резистентна артеріальна гіпертензія          |
| САТ   | - систолічний артеріальний тиск                |
| ССЗ   | - серцево-судинні захворювання                 |
| ТГ    | - тригліцериди                                 |
| ТД    | - тіазидний діуретик                           |
| ТЗСЛШ | - товщина задньої стінки лівого шлуночка       |
| ТМШП  | - товщина міжшлуночкової перетинки             |
| ФР    | - фактори ризику                               |
| ФТ    | - фармакотерапія                               |
| ХЛНЩ  | - холестерин ліпопротеїдів низької щільності   |
| ХЛВЩ  | - холестерин ліпопротеїдів високої щільності   |
| ХСН   | - хронічна серцева недостатність               |
| ЦД    | - цукровий діабет                              |
| ЧСС   | - частота серцевих скорочень                   |